

vidéo

audio

images

liens

Émilie Lanoy*

Épidémiologie, facteurs de risque et dépistage du mélanome et des autres cancers cutanés

Près de 90 % des cancers cutanés sont des carcinomes épidermoïdes ou basocellulaires au pronostic favorable. Le mélanome est moins fréquent, mais redoutable par sa capacité à métastaser et sa mortalité élevée. Son incidence, après avoir fortement progressé, se stabilise à un niveau élevé. La réduction de l'exposition aux UV permettrait de réduire fortement la mortalité par mélanome.

Ce qui est nouveau

Après avoir augmenté de façon très importante au cours de la seconde moitié du xx^e siècle, l'incidence du mélanome et la mortalité par mélanome tendent à se stabiliser à un niveau élevé.

Le sur-risque de mélanome associé à l'exposition artificielle en cabine aux UV a été démontré.

Des gènes sont identifiés comme associés à un risque accru de cancers cutanés.

Tumeurs kératinocytaires : très fréquentes mais très peu de décès

Les tumeurs malignes cutanées les plus fréquentes sont les tumeurs kératinocytaires qui représentent près de 90 % des tumeurs malignes cutanées.¹ Cependant, peu d'estimations sur l'incidence de ces cancers sont disponibles : ces cancers sont très fréquents, métastasent rarement, et un très faible taux de décès leur est associé ; les différents modes de prise en charge de ces tumeurs cutanées (part importante de la médecine de ville) ne permettent pas la déclaration systématique des cas diagnostiqués dans les registres de cancers en France ou dans les autres pays du monde. Aux États-Unis, le risque d'avoir une tumeur kératinocytaire au cours de la vie est estimé à 1 sur 5 (le risque est plus élevé en Australie).¹ Le rapport des carcinomes épidermoïdes sur les carcinomes basocellulaires varie de 1 pour 3 à 1 pour 5 en fonction des régions du globe : plus la région est proche de l'équateur, plus ce rapport augmente chez les personnes à phototype clair.

Mélanome : la plus forte augmentation d'incidence d'un cancer

Du fait de sa capacité à métastaser, le mélanome est un cancer dont la mortalité est élevée et qui survient aussi chez des personnes jeunes, d'où son impact sur la mortalité prématurée.¹ À l'échelle mondiale, d'après les dernières estimations disponibles établies par Globocan,² le nombre de cas incidents de mélanome était estimé à près de 200 000 en 2008. Cela correspond à

* Service de biostatistique et épidémiologie, Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France.
emilie.lanoy@gustaveroussy.fr

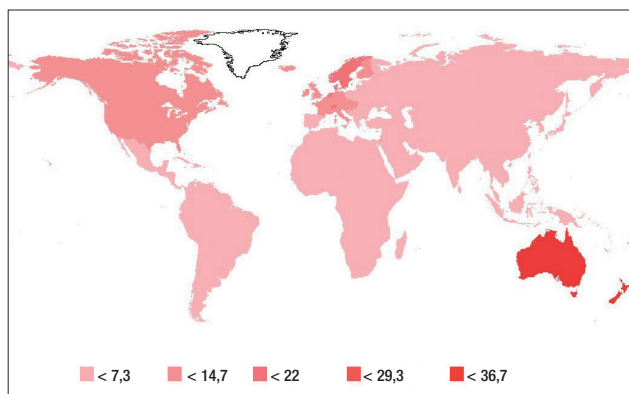


FIGURE 1 Incidence du mélanome, pour 100 000 personnes, standardisée sur l'âge, population mondiale. Source : Globocan (réf. 2).

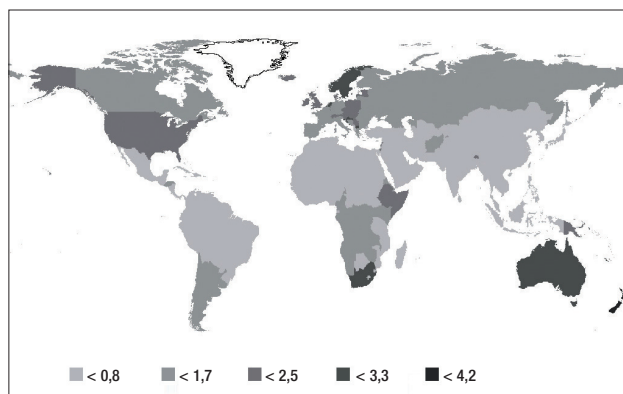


FIGURE 2 Incidence des décès par mélanome, pour 100 000 personnes, standardisée sur l'âge, population mondiale. Source : Globocan (réf. 2).

une incidence mondiale annuelle de 2,9 nouveaux mélanomes diagnostiqués pour 100 000 habitants.² Il s'agit du cancer dont l'incidence a présenté la plus forte augmentation au cours de la seconde moitié du xx^e siècle, avec une incidence doublée tous les 10 ans.

Cependant, l'incidence est très variable d'une région du globe à l'autre en fonction du phénotype des populations, de l'exposition des personnes aux rayons ultraviolets (UV) mais également de l'âge et du sexe. C'est pourquoi les incidences sont standardisées sur l'âge et le sexe afin de comparer les différents pays en prenant en compte leur structure d'âge par sexe (fig. 1). À l'échelle mondiale, plus de 40 000 décès chaque année sont dus au mélanome;² le taux de décès par mélanome, standardisé sur l'âge et le sexe, varie d'un pays à l'autre (fig. 2) et est plus élevé en Australie, en Amérique du Nord et en Europe.²

En Australie et en Amérique du Nord

C'est en Australie, particulièrement au nord-est dans la région du Queensland, et en Nouvelle-Zélande que l'incidence du mélanome est la plus élevée au monde. D'après une étude,³ le risque en 2000-2002 de développer un mélanome au cours de la vie (de la naissance à 75 ans) atteignait en Australie 4 % chez les hommes et 3 % chez les femmes ; ce risque dépasse 5 % dans la région du Queensland. Les taux d'incidence en Australie et en Nouvelle-Zélande ont doublé entre 1986 et 2006, et ils continuent à augmenter. Un mélanome sera diagnostiqué chez un Australien sur 19 avant l'âge de 85 ans. Le décès par mélanome est la première cause de décès par cancer chez les 20-34 ans. Aux États-Unis, le taux d'incidence du mélanome est de 21 nouveaux cas diagnostiqués chez 100 000 personnes par an. Chez les personnes à phototype clair (« peau blanche »), d'après les registres de cancers SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), l'incidence est plus élevée dans les États du littoral que dans les États du centre.⁴

En Europe

En Europe, le nombre estimé de cas diagnostiqués varie de 5 à 20 par an pour 100 000 personnes. Il y a un gradient du nord au sud, l'incidence étant plus élevée en Scandinavie que dans les pays méditerranéens. Ce gradient, inverse de celui de l'exposition géographique aux UV solaires des différents pays, peut paraître paradoxal : il est le reflet d'une plus grande proportion en Scandinavie de personnes avec des phototypes I et II correspondant à des peaux claires, des cheveux blonds roux et la présence de taches de rousseur ainsi que d'une plus grande exposition solaire durant les congés dans des zones de plus grande exposition. C'est également le cas de la Suisse, de l'Irlande, des Pays-Bas et de la République tchèque où l'incidence standardisée sur l'âge dépasse 24,3 pour 100 000 habitants (fig. 3).² En Europe, l'augmentation de l'incidence qui avait été observée au cours des dernières décennies est depuis 2000 en cours de stabilisation. Par ailleurs, la forte proportion du dépistage en Europe a conduit à une augmentation de l'incidence des mélanomes fins diagnostiqués à des stades précoces.

En France, l'analyse des données recueillies par les registres de cancers montrent qu'après avoir crû fortement entre 1980 et 2000, les taux d'incidence annuelle pour 100 000 personnes se sont stabilisés et étaient en 2005 de 11,2 chez les hommes et 13,1 chez les femmes (fig. 4).⁵ La mortalité s'est également stabilisée et tend à diminuer chez les femmes : les taux standardisés sur l'âge étaient en 2005 de 2,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 2,7-2,8) pour 100 000 hommes et de 1,7 (IC à 95 % : 1,7-1,8) pour 100 000 femmes.⁵

En dehors des tumeurs kératinocytaires et des mélanomes, l'incidence des autres cancers cutanés – tumeurs des annexes, lymphomes cutanés, sarcomes cutanés, tumeurs neuro-endocrines – est très faible. L'incidence standardisée sur l'âge des sarcomes des tissus mous est comprise entre 1 et 3 pour 100 000 dans les différents registres mondiaux.

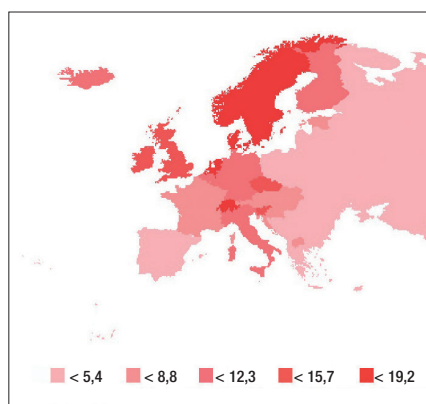


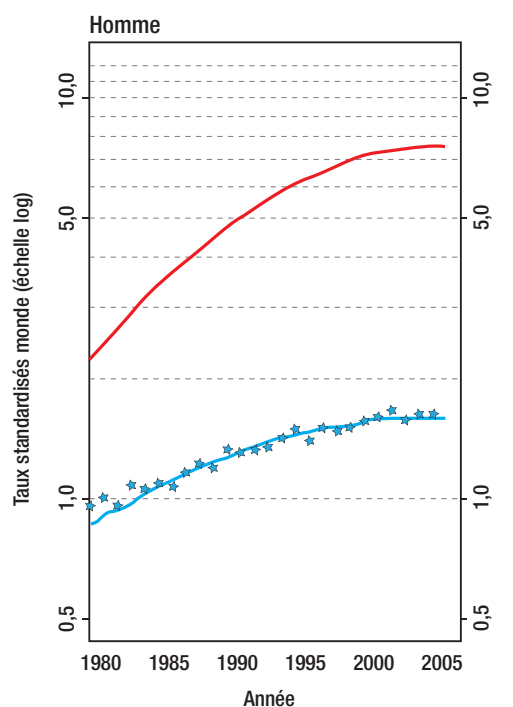
FIGURE 3 Incidence du mélanome en Europe, pour 100 000 personnes, standardisée sur l'âge, population mondiale. Source : Globocan (réf. 2).

Facteurs de risque des mélanomes

L'exposition aux radiations ultraviolettes solaires est le principal facteur de risque de plusieurs cancers cutanés. Cette exposition dépend de plusieurs facteurs (fig. 5) :⁶ des facteurs géographiques (latitude : plus forte exposition près de l'équateur ; altitude : plus de rayonnement ultraviolet en altitude, pollution atmosphérique...), des facteurs génétiques (phototype cutané, sensibilité aux dommages induits par l'exposition solaire), des facteurs culturels (vêtements, chapeaux), des facteurs immunitaires (immunosuppression associée au virus de l'immunodéficience humaine [VIH], due aux traitements immunomodulateurs chez les transplantés d'organe), des facteurs sociodémographiques et comportementaux (profession exposée aux UV, exposition solaire de loisirs).

Facteurs liés à l'hôte

Les facteurs génétiques sont aussi impliqués, même si seulement 10 % des mélanomes sont rapportés à une mutation germinale identifiée. Parmi les mélanomes familiaux, plusieurs gènes différents ont été identifiés.⁷ Les délétions du gène *CDKN2A*, localisé sur le chromosome 9 et codant p16 et p14ARF, sont des mutations rares mais ayant une forte pénétrance. Elles sont retrouvées dans 15 à 20 % des cas de mélanomes familiaux. Les facteurs de risque « mutation du gène *CDKN2A* » et « âge » interagissent : chez les patients ayant une mutation, l'augmentation du risque associée à l'augmentation de l'âge est plus importante. Ce gène est associé à une fréquence plus élevée de mélanome, de mélanomes multiples et de cancer pancréatique. Les délétions de l'oncogène *CDK4*, localisé en 12q14 et découvert en 1996 ont été identifiées dans 15 familles au monde. Le gène du récepteur 1 à la mélanocortine, *MC1R* (16q24), a également été identifié comme facteur de risque génétique du mélanome. Pour ce dernier, il existe de nombreux variants génétiques, dont certains associés au phénotype « roux », conférant un risque de mélanome plus important que dans la popu-



— Incidence estimée Homme — Mortalité estimée
- - - Incidence estimée Femme ★ Mortalité observée

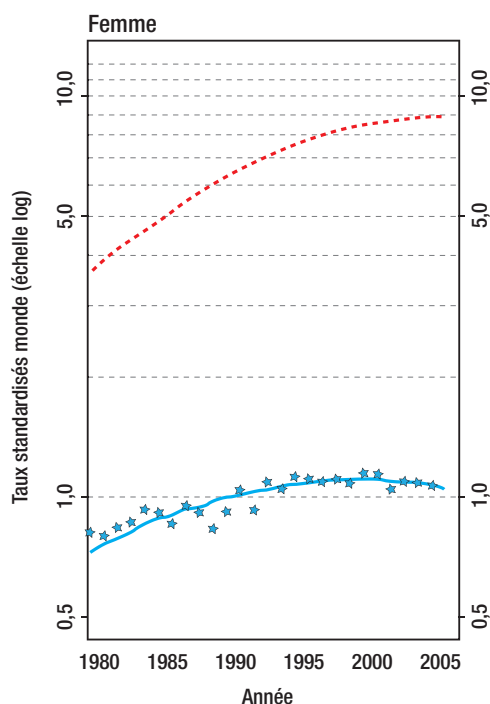
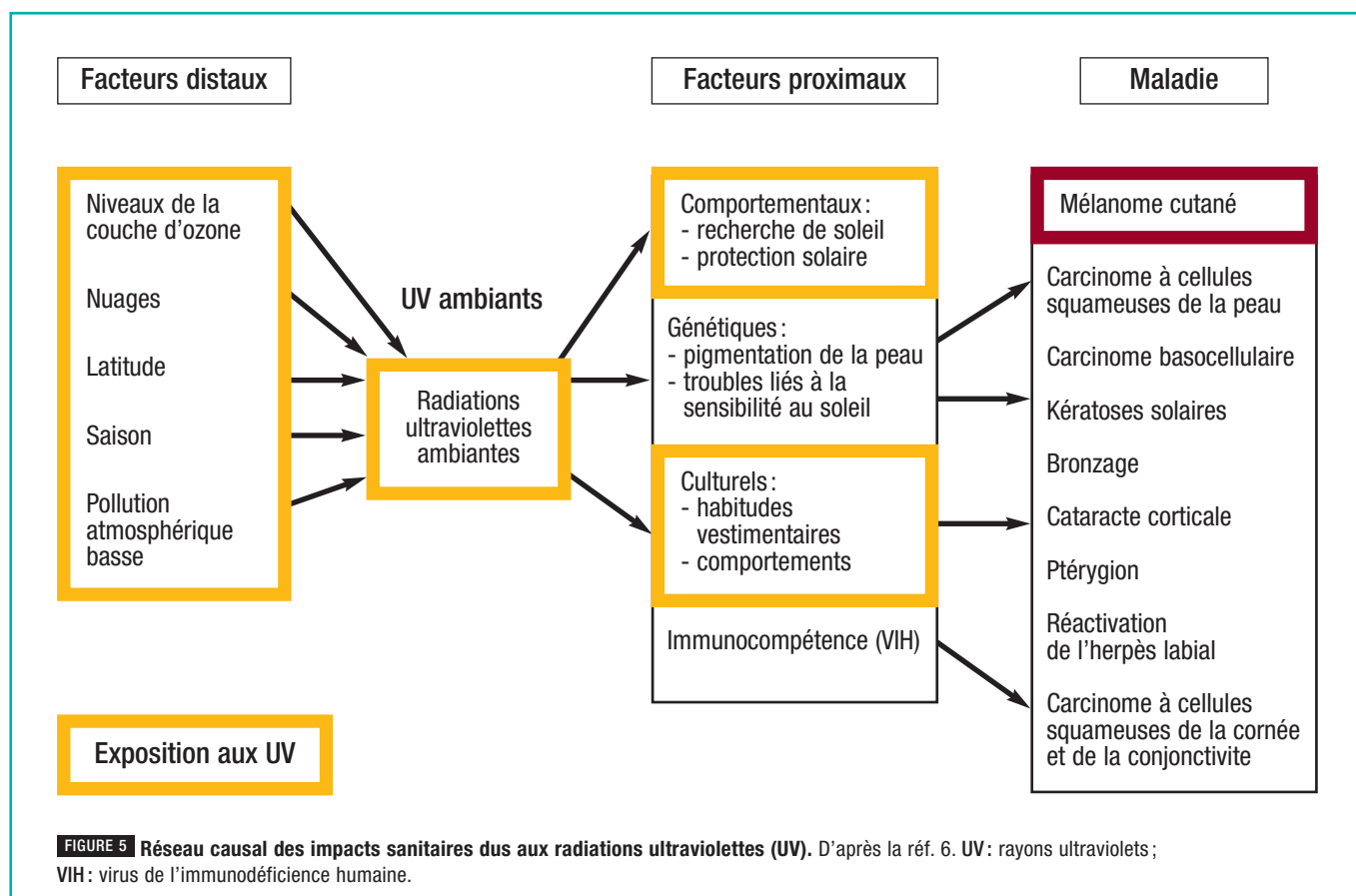


FIGURE 4 Évolution de l'incidence et de la mortalité du mélanome observée en France entre 1980 et 2005 chez les hommes et chez les femmes à partir des données du réseau Francim. D'après la réf. 5.



lation générale, mais avec une pénétrance moins élevée que pour les mutations de *CDKN2A* et *CDK4*. D'autres conditions génétiques ont été décrites comme associées à un sur-risque de mélanome : *xeroderma pigmentosum*, rétinoblastome, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Werner, de Cowden, affections héréditaires associées aux cancers du sein et de l'ovaire (plus grande fréquence de mélanome chez les personnes avec une mutation *BRCA2*).

Les autres facteurs liés à l'hôte associés à une augmentation du risque de mélanome sont l'âge, l'antécédent de mélanome, la peau claire, les cheveux roux ou les taches de rousseur, le nævus dysplasique, un nombre de grains de beauté supérieur à 50. Ces facteurs sont également liés à l'augmentation du risque d'autres cancers cutanés dont les tumeurs kératinocytaires.

Exposition aux ultraviolets

L'exposition aux UV, facteur de risque majeur de survenue de mélanome et d'autres cancers cutanés, est un facteur environnemental lui-même dépendant de plusieurs facteurs. Les radiations reçues dans une zone démographique dépendent de la latitude, de l'altitude, du niveau de la couche d'ozone, de la saison, des conditions météorologiques dont la couverture

nuageuse. Il existe une exposition professionnelle aux UV : les marins, les agriculteurs, les ouvriers travaillant à la construction de routes ou de bâtiments ont un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés.

L'exposition liée aux loisirs au cours de l'enfance, de l'adolescence et à l'âge adulte est difficile à recueillir rétrospectivement car elle nécessite la collecte de données sur les habitudes de bronzage, l'usage de crèmes solaires protectrices ou d'activateurs de bronzage, la fréquentation de cabines de bronzage artificiel, les habitudes culturelles en termes de vêtement. En raison du manque de données sur la prévalence de l'exposition aux UV,⁸ le risque relatif associé à cette exposition ne peut être estimé. En revanche, la fraction de décès par mélanome attribuables à l'exposition aux UV a pu être estimée à 68 %.⁹ Cela signifie que 68 % des décès par mélanome pourraient être évités si l'exposition aux UV était supprimée. À partir de cette estimation de la fraction de risque attribuable et compte tenu de la part des décès par mélanome dans l'ensemble des décès par cancers, la proportion de décès par cancers attribuables à l'exposition aux UV a été estimée en France en 2000 à 1,3 % chez les hommes et 2,4 % chez les femmes dans une étude de l'*Interna-*

tional Agency for Research on Cancer (IARC) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).⁸ Cette même étude a montré que l'exposition au 5-méthoxypsoralène (5-MOP) carcinogène et photocarcinogène contenu dans les activateurs de bronzage commercialisés en France entre 1980 et 1995 et interdit en Europe depuis 1995 était associée à un risque relatif de 2,28 d'avoir un mélanome.⁸ La prévalence des personnes ayant déjà utilisé un produit contenant du 5-MOP étant de 8,3 % en 1992, la fraction de décès par mélanome attribuable à cet oncogène était de 9,6 %.

Une méta-analyse de l'IARC parue en 2006¹⁰ a montré une augmentation du risque de mélanome chez les personnes adeptes du bronzage artificiel : le sur-risque comparé aux personnes non exposées était de 15 % (IC à 95 % : 0-3. Ce sur-risque était plus élevé chez les personnes exposées avant 35 ans où il était de 75 % (IC à 95 % : 35-226) [v. encadré].

Immunodépression

L'immunosuppression induite par le VIH, par les immunomodulateurs prescrits chez les transplantés d'organe ou chez les personnes ayant une maladie auto-immune est un facteur de risque majeur de différents cancers cutanés : dans une étude cas-témoins à partir des registres de cancers américains et de la base Medicare, les risques de maladie de Kaposi et de lymphome non hodgkinien cutané étaient augmentés chez les transplantés d'organe (*odds ratio* [OR] : 11, IC à 95 % : 5-23 ; et OR : 2, IC à 95 % : 1-5, respectivement) et chez les patients infectés par le VIH (OR : 21, IC à 95 % : 12-39 ; et OR : 2, IC à 95 % : 1-5] respectivement).¹¹

Actions de prévention

L'exposition aux UV étant un facteur de risque évitable, des actions de prévention visant à limiter l'exposition aux ultraviolets solaires peut diminuer l'incidence du mélanome et d'autres cancers cutanés. La campagne de prévention conjointe de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et de l'Institut national du cancer (INCa) repose sur 5 axes : pas d'exposition au soleil entre 12 et 16 heures, heures auxquelles le rayonnement ultraviolet est le plus important, port de vêtements d'épaisseur et de coloris bloquant les ultraviolets et de lunettes de soleil, protection des enfants et des adolescents, une grande part de l'exposition solaire ayant lieu durant l'enfance, et utilisation de crèmes solaires de protection élevée sans augmenter le temps d'exposition au soleil.^{12, 13}

Les actions de prévention secondaires visent aussi à diagnostiquer précocement les mélanomes et les autres tumeurs cutanées. Depuis 1998, une journée nationale de prévention et de dépistage anonyme et gratuit des cancers de la peau a été instaurée par le Syndicat national des dermatologues-vénérologues.¹⁴ Cette journée, largement relayée par les médias grand public (télévision, radio, journaux) a permis depuis sa création le dépistage de près de 500 mélanomes. En 2011, 14 000 patients avaient consulté dans les 264 centres cliniques. Un quart des dermatologues participaient à cette opération. •

POUR LA PRATIQUE

- ▶ L'exposition solaire aux UV est le principal facteur de risque de la majorité des cancers cutanés.
- ▶ La prévention de l'exposition solaire et le dépistage des cancers cutanés doivent donc concerner tous les patients et particulièrement les enfants et les personnes à phototype clair.
- ▶ Les patients ayant une immunosuppression associée à l'infection par le VIH ou à un traitement immunomodulateur suite à une transplantation d'organe ont un risque accru de cancers cutanés.
- ▶ Les personnes exposées aux UV en raison de leur profession (agriculteurs, marins, ouvriers des chantiers de construction) doivent faire l'objet d'actions de prévention et de dépistages plus fréquents.

Bronzage artificiel

Un numéro thématique du *Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire* publié par l'Institut de veille sanitaire a eu pour objet le bronzage artificiel en mai 2012.¹ Dans le premier article de ce numéro analysant un sondage effectué en 2010, 13 % des Français avaient déjà été exposés aux rayons ultraviolets artificiels, et 4 % des moins de 18 ans malgré l'interdiction du bronzage artificiel aux mineurs.² Les femmes et les jeunes âgés de 20 à 25 % sont les plus exposés. Dans une étude réalisée à partir de l'exposition estimée par le Baromètre cancer et d'après les résultats de la méta-analyse de 2006,³ la fraction des mélanomes attribuables au bronzage artificiel est de 4,6 %, ce qui représente 347 mélanomes annuels, survenus chez des femmes dans 76 % des cas.

1. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-18-19-2012>
2. Léon C, Benmarhnia T, Tordjman I, Gaillot-de Saintignon J, Beck F. L'exposition aux ultraviolets artificiels en France. BEH 2012;18-19:205-9.
3. The IARC working group on artificial ultraviolet light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. Int J Cancer 2006;120:1116-22.

**RÉSUMÉ Épidémiologie, facteurs de risque et dépistage du mélanome et des autres cancers cutanés**

Les tumeurs cutanées sont des tumeurs fréquentes mais dont l'incidence et la sévérité varient selon le type histologique. L'incidence standardisée sur l'âge est de 3 (dans le monde), 20 (États-Unis, Australie) et 12 (France) pour 100 000 personnes. Les différences d'incidence s'expliquent par les phototypes des personnes, l'exposition au rayonnement ultraviolet et les habitudes culturelles d'exposition solaire. La mortalité par mélanome standardisée sur l'âge dépasse 7 pour 100 000 personnes en Australie ; en France, après avoir augmenté au cours de la seconde moitié du ^{xx} siècle, elle s'est stabilisée à 2 décès par mélanome pour 100 000 personnes en 2005. L'exposition solaire est un facteur de risque majeur de plusieurs cancers cutanés : les rayonnements ultraviolets sont à l'origine de 68 % des décès par mélanome. L'exposition aux radiations ultraviolettes solaires et artificielles étant un risque évitable, des actions de prévention doivent être conduites pour baisser la mortalité par mélanome.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie Florian Roquet, interne, pour avoir participé à la recherche bibliographique effectuée pour cet article.

É. Lanoy déclare avoir été prise en charge par GSK à l'occasion de déplacements pour congrès.

SUMMARY Epidemiology, risk factor and screening for melanoma and other skin cancers

Skin malignancies are frequent but their incidence and severity vary according to the histological type. Age standardized incidence is 3 (in the world), 20 (United States, Australia) and 12 (France) per 100,000 people. Differences in incidences reflect differences in people's phototype, ultraviolet exposure and cultural habit regarding solar exposure. Melanoma linked mortality exceeds 7 per 100,000 persons in Australia; in France, after having increased after the mid-20th century, it was stabilized at 2 deaths/100 000/year from melanoma in 2005. Sun exposure is a key risk factor for several skin cancers: 68% of deaths from melanoma are attributable to ultraviolet radiation. Since solar and artificial ultraviolet radiations are avoidable, limiting ultraviolet exposure should be promoted to decrease morbidity from melanoma.

RÉFÉRENCES

1. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and genetics of skin tumours. WHO classification. IARC Press. Lyon: 2006. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/BB6.pdf>
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008 v2.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase n°10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010. <http://globocan.iarc.fr>
3. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008. Are recent generations at higher or lower risk? Int J Cancer 2013;132:385-400.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973-2009), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2012, based on the November 2011 submission.
5. Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Incidence et mortalité par cancer en France en 2005. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>
6. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar ultraviolet radiation: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Environmental Burden of Disease Series, n°13. World Health Organization. Genève: Prüss-Ustün A et al., 2006. http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/ebd13/en/index.html
7. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:528-32.
8. Académie nationale de médecine, Académie des sciences, Institut de France, Centre international de recherche sur le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer, et al. Les causes du cancer en France. Lyon: IARC 2007. http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk3/CausesofCancerFrance2000_Fr.pdf
9. Armstrong BK, Kricke A. How much melanoma is caused by sun exposure? Melanoma Res 1993;3:395-401.
10. The IARC working group on artificial ultraviolet light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. Int J Cancer 2006;120:1116-22.
11. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. Int J Cancer 2010;126:1724-31.
12. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1206.pdf>
13. Institut national du cancer <http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/exposition-aux-rayonnements-uv/se-proteger-du-risque-uv>
14. Syndicat national des dermatologues et vénéréologues. <http://www.syndicatdermatos.org/journee-de-depistage-69.html>